

РАНЕВОЙ ПРОЦЕСС: НАНОБИОТЕХНОЛОГИИ ОПТИМИЗАЦИИ

Под редакцией доктора медицинских наук,
профессора В. А. Попова

Санкт-Петербург
СпецЛит
2013

ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ: кандидат медицинских наук *П. Г. Алисов*; кандидат медицинских наук *В. А. Андреев*; кандидат биологических наук *Е. В. Антоненкова*; доктор медицинских наук, профессор *В. Д. Бадиков*; кандидат биологических наук *А. В. Болехан*; кандидат медицинских наук *М. Н. Бояркин*; доктор биологических наук *В. И. Ващенко*; кандидат медицинских наук *Н. Г. Венгерович*; доктор медицинских наук, профессор *В. В. Воробьев*; доктор биологических наук, профессор *Н. Н. Зыбина*; доктор медицинских наук, профессор *К. М. Крылов*; кандидат медицинских наук *И. П. Николаева*; доктор биологических наук *Е. А. Пожидев*; доктор медицинских наук, профессор *В. А. Попов*; кандидат медицинских наук *М. А. Тюнин*; при участии преподавателей *Р. А. Евсеева*; *О. Б. Зайцевой*; *К. Н. Касанова*; *Ю. О. Коньшакова*; *Ю. И. Питенина*;

Институт высокомолекулярных соединений РАН: член-кор. РАН, доктор технических наук, профессор *Е. Ф. Панарин*, кандидат химических наук *А. К. Хрипунов*;

ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)» — доктор химических наук, профессор *Н. В. Сироткин*;

ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет информационных технологий, механики и оптики»: кандидат химических наук *Д. Н. Макин*; доктор химических наук, профессор *М. В. Успенская*;

ФГУ «Научно-исследовательский институт им. Н. Н. Петрова» Минздравсоцразвития России — доктор биологических наук, профессор *А. Н. Стуков*.

Раневой процесс: нанобиотехнологии оптимизации / под
П57 ред. *В. А. Попова*. — СПб. : СпецЛит, 2013. — 199 с., ил.
ISBN 978-5-299-00509-7

На основе данных мировой литературы, результатов собственных клинических и экспериментальных исследований в настоящем издании изложены современные представления о патогенезе и основных направлениях лечения локального раневого процесса при тяжелой механической травме мирного времени и огнестрельных ранениях. Важными разделами книги явились анализ возможности и обоснование новых подходов к лечебной коррекции основных звеньев патогенеза раневого процесса с использованием нанобиотехнологий. Авторами представлены результаты исследования биологической активности различных кластеров фуллерена C_{60} , антибактериальной активности неорганно-органических нанобиокомпозигов, содержащих металлы — серебро, золото, платину, железо, стабилизированных арабиногалактаном, и других наноантисептиков. Показана высокая активность в биологических средах и при раневом процессе новых биоактивных наноструктурных сорбирующих раневых покрытий, предупреждающих осложненное течение раневого процесса и сокращающих сроки заживления ран.

Издание предназначено для специалистов хирургической профиля, специалистов, работающих в области нормальной и патологической физиологии, преподавателей и студентов медицинских и биологических вузов, а также специалистов технического профиля, интересующихся проблемой нанобиотехнологий.

УДК 611.018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Условные сокращения	5
Предисловие	7
ЧАСТЬ I. РАНЕВОЙ ПРОЦЕСС	10
Глава 1. Патофизиология раневого процесса (В. А. Попов)	10
Глава 2. Огнестрельные ранения мягких тканей (В. А. Попов, В. В. Воробьев, Ю. И. Питенин, Н. Н. Зыбина, В. Д. Бадиков, И. П. Николаева, К. М. Крылов, П. Г. Алисов, В. А. Андреев, Е. А. Пожидаев)	22
2.1. Микроциркуляторные нарушения в окружности огнестрель- ной раны	22
2.2. Основные направления местного лечения огнестрельных ран . .	34
Глава 3. Патогенетическое обоснование применения нанобио- технологий при раневом процессе (В. А. Попов, Н. Г. Венгеровиц, М. А. Тюнин)	37
ЧАСТЬ II. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ФУЛЛЕРЕНОВ	50
Глава 1. Биологическая активность водорастворимых класте- ров фуллерена C₆₀	50
1.1. Сравнительная характеристика антиоксидантной активности кластеров фуллерена C ₆₀ (Е. В. Антоненкова, В. А. Попов, М. А. Тюнин, Н. Г. Венгеровиц)	50
1.2. Влияние кластера фуллерена C ₆₀ /ПВП на физические свойст- ва коллагеновых структур (В. А. Попов, М. Н. Бояркин)	60
Глава 2. Общерезорбтивное действие кластеров фуллерена при их парентеральном введении (В. А. Попов, Н. Г. Венгеровиц, М. А. Тюнин, О. Б. Зайцева, Е. В. Антоненкова)	63
2.1. Влияние на активность мембранных ферментов пищевари- тельных и непищеварительных органов	65
2.2. Морфологические изменения внутренних органов у крыс при внутрибрюшинном введении различных кластеров фуллерена . .	73
2.3. Влияние внутривенного введения кластера фуллерена C ₆₀ /ПВП на морфологические изменения в тканях внутренних органов и биохимические показатели крови	88
Глава 3. Влияние кластеров фуллерена C₆₀ на иммунитет (В. А. Попов, Н. Г. Венгеровиц, А. В. Болехан, Е. В. Антоненкова)	94
Глава 4. Влияние кластеров фуллерена C₆₀ на адгезивную активность тромбоцитов (В. И. Ващенко, Е. В. Антоненкова, В. А. Попов)	100
4.1. Система гемостаза	100
4.2. Адгезивная активность тромбоцитов	107

Глава 5. Влияние водорастворимых кластеров фуллерена C₆₀ на клеточное дыхание и вариабельность сердечного ритма (<i>Е. В. Антоненкова</i>)	111
5.1. Клеточное дыхание	111
5.2. Вариабельность сердечного ритма	115
Глава 6. Влияние кластеров фуллерена C₆₀ на опухолевый рост (<i>Ю. О. Коньшаков, А. Н. Стуков, В. А. Попов, Е. В. Антоненкова</i>)	119
Глава 7. Заживление ран при местном применении кластера фуллерена C₆₀/ПВП (<i>М. А. Тюнин, О. Б. Зайцева, В. А. Попов</i>)	127
7.1. Мелкодисперсный порошок кластера C ₆₀ /ПВП	127
7.2. Губчатое раневое покрытие с адсорбцией на нем кластера C ₆₀ /ПВП	130
ЧАСТЬ III. НАНОАНТИСЕПТИКИ (<i>В. А. Андреев, Е. Ф. Панарин, А. К. Хрипунов, Н. Г. Венгеровиц, К. Н. Касанов, В. А. Попов</i>)	139
Глава 1. Антибактериальная активность наноантисептиков	147
Глава 2. Модифицированный катапол – антисептический комплекс	150
ЧАСТЬ IV. НАНОСТРУКТУРНЫЕ БИОАКТИВНЫЕ АБСОРБИРУЮЩИЕ РАНЕВЫЕ ПОКРЫТИЯ	155
Глава 1. Сорбенты и биоактивные раневые покрытия (<i>Н. Г. Венгеровиц, К. Н. Касанов, Р. А. Евсеев, В. А. Попов</i>)	155
1.1. Сорбенты	155
1.2. Нано-гель-пленка бактериальной целлюлозы	158
1.3. Биоактивные раневые покрытия	162
Глава 2. Раневое покрытие на основе акриламидного гидрогеля (<i>Н. В. Сиротинкин, М. В. Успенская, Д. Н. Макин, Н. Г. Венгеровиц, В. А. Попов</i>)	164
Глава 3. Раневое покрытие на основе нано-гель-пленки целлюлозы Acetobacter xylinum (<i>А. К. Хрипунов, Н. Г. Венгеровиц, В. А. Попов</i>)	168
Глава 4. Патогенетическое обоснование комплекса биоактивных средств для абсорбции на раневых покрытиях (<i>В. А. Попов, Н. Г. Венгеровиц</i>)	173
Глава 5. Сравнительная оценка эффективности наноструктурных раневых покрытий в эксперименте (<i>Н. Г. Венгеровиц, В. А. Попов, О. Б. Зайцева</i>)	174
Заключение (<i>В. А. Попов</i>)	181
Литература	185

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

- АЛТ — аланинаминотрансфераза
АМФ — альвеолярные макрофаги
АО — антиоксидант
АОЖ — антиоксидант липидной природы
АОС — антиоксидантная система
АСТ — аспаратаминотрансфераза
АФК — активные формы кислорода
ГБО — гипербарическая оксигенация
ГГТП — гамма-глутаматтранспептидаза
ГМК — гигантская многоядерная клетка
ГП — гипероксическая проба
ДК — диеновые конъюгаты
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДФПГ — 1,1-дифенил-2-пикрилгидразил
ИЛ — интерлейкин
Кон А — конканавалин А
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛКТ — лизосомально-катионный тест
ЛОК — локальный объемный кровоток
МК-А — модифицированный катапол с акриловой кислотой
МК-М — модифицированный катапол с метакриловой кислотой
НАДН — никотинамидадениндинуклеотид
НАДФН — никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НГП — нано-гель-пленка
НСТ-тест — тест нитросинего тетразолия
НЧС — наночастицы серебра
ОТП — обогащенная тромбоцитами плазма
оФП — окисленные флавопротеиды
ПВП — N-поливинилпирролидон
ПВС — поливиниловый спирт
ПЗФ — показатель завершенности фагоцитоза
ПМС — полиметилсилоксан
ПОЛ — перекисное окисление липидов
ПР — губчатое покрытие для лечения ран
ПХО — первичная хирургическая обработка
РП — редокс-потенциал
РТМЛ — реакция торможения миграции лейкоцитов
СВА — супервлагоабсорбент
СОД — супероксиддисмутаза
ТБК — тиобарбитуровая кислота
ФГА — фитогемагглютинин
ФП — фагоцитарный показатель
ФРП — губчатое фуллеренсодержащее раневое покрытие
ФЧ — фагоцитарное число

- ХЛ_{сп} — спонтанная (базальная) хемилюминесценция
ХЛ_{стим} — стимулированная хемилюминесценция
ЦАХ — целлюлоза *Acetobacter xylinum*
ЦНС — центральная нервная система
ЦХО — цитохромоксидаза
ШУ — шунгитовый углерод
C₆₀/Краун-эфир — кластер фуллерена C₆₀ с 15-Краун-5-эфиром
ATCC — American Type Cultures Collection
C₆₀/ПВП — кластер фуллерена C₆₀ с N-поливинилпирролидоном
C₆₀/Tween 80 — кластер фуллерена C₆₀ с полисорбатом 80 (Твин 80)
20-НЕТЕ — 20-гидроксиэйкозатетраеновая кислота

ПРЕДИСЛОВИЕ

Сущность раневого или воспалительного процесса, понятий теоретически и практически почти идентичных, в разной степени известна любому патофизиологу и клиницисту. В то же время в названии книги использован не вошедший еще в повседневное употребление термин «нанобиотехнологии». Поэтому для устранения возможных сомнений начнем с определения этого термина.

Нанотехнология сформировалась как междисциплинарное направление на стыке физики, химии, материаловедения, биологии и электроники. В центре внимания данного направления находятся объекты, размер которых составляет примерно 0,1–100 нм (1 нм = 10^{-9} м). Слово «нано» (*nanos* — греч.) в переводе означает «карлик». К нанообъектам относят индивидуальные частицы, пленки, стержни, трубки, сферы, капсулы, а также наноструктурные и нанопористые материалы вместе с нанокomпонентами и наноустройствами. Термин «нанотехнология» впервые использован японским ученым N. Taniguchi в 1974 г. В американской литературе понятие «нанотехнология» трактуется как умение создавать и использовать материалы, устройства и системы, структурные элементы, которые имеют наноразмеры. Одной из приоритетных задач научных исследований в области нанотехнологий является разработка материалов и веществ с заданным высоким уровнем физических, химических, биологических и других свойств. Конечный объект нанотехнологии не одна наночастица, а их совокупность, макроскопическое тело, состоящее из наночастиц, так называемые нанокomпозиты.

Под нанобиотехнологиями понимается слияние молекулярной биологии с инженерией, результатом которого является разработка полифункциональных устройств для биологического и химического анализа, отличающихся высокой чувствительностью и специфичностью, а также высокой скоростью действия.

В настоящее время в результате большого объема исследовательских работ, проведенных зарубежными и отечественными учеными, созданы реальные предпосылки для внедрения нанобиотехнологий в диагностику и интенсивную терапию ряда заболеваний, в контроль над состоянием биологических систем при различных видах патологии, что можно рассматривать как появление нового клинического направления — наномедицины. При этом, несмотря на огромное количество публикаций, в том числе противоречивых, говорить о развитии и внедрении нанобиотехнологий в практическую медицину пока еще преждевременно. По мнению многих

исследователей, нанобиотехнологии на сегодняшний день находятся в медленной эволюционной фазе.

В нашей работе в качестве модели для исследования биологической активности нанобиокомпозитов был выбран наиболее доступный для воспроизведения в эксперименте типовой патологический раневой (воспалительный) процесс, развивающийся при многих хирургических заболеваниях, при тяжелой термической и механической травме, в том числе при огнестрельных ранениях. Лечение ран остается одной из наиболее актуальных проблем военно-полевой, гнойной хирургии и комбустиологии. Общее число пострадавших и больных с гнойно-деструктивными процессами мягких тканей и их осложнениями от общего числа больных хирургического профиля составляет 30–35 %. Наиболее часто такие процессы наблюдаются при механической травме и, в частности, при огнестрельных ранениях, вызванных снарядами с высокой кинетической энергией, а также при термической и электротравме. Данные виды патологии отличаются длительными сроками заживления ран, высокой частотой неблагоприятных исходов в виде генерализации патологического процесса, инвалидизации, стойкого ограничения трудоспособности. Особое внимание обращает на себя постоянно наблюдающийся рост антибиотикорезистентности микроорганизмов и увеличение частоты гнойно-септических осложнений раневого процесса. При этом ассортимент и доступность отечественных перевязочных средств, многокомпонентно воздействующих на раневой процесс, остаются недостаточными. Для раневого (воспалительного) процесса характерна стадийность течения, когда в ранние сроки после первичного повреждения в тканях развиваются окислительный стресс, метаболический взрыв («пожар обмена») и интенсивная экссудация, вызывающие вторичное (часто по объему превышающее первичное) повреждение тканей, серьезные инфекционные и другие осложнения.

С целью подавления отмеченных сдвигов и воздействия на основные звенья патогенеза раневого процесса было решено исследовать биологическую активность различных комплексов (кластеров) фуллерена C_{60} (C_{60} /ПВП, C_{60} /Tween 80, C_{60} /Краун-эфир, C_{60} /липоидол). Термин «кластер» рассматривается как химическое соединение (группа атомов), промежуточное между молекулой и твердым телом. Из опубликованных работ известно, что фуллерены перспективны как вещества, оказывающие влияние на окислительно-восстановительные процессы. Опубликованные данные о мембранотропной, цитопротективной, антиоксидантной, иммунотропной, фотодинамической активности фуллерена C_{60} и отсутствии у него гепатотоксических и цитотоксических эффектов дали нам

основание предполагать возможность оптимизации раневого процесса при местном применении данного нанобиокомпозита и его стимулирующего действия на регенерацию тканей.

С учетом непрерывно нарастающей устойчивости раневой микрофлоры даже к III и IV поколению современных антибиотиков важным направлением наших исследований оказалась разработка и изучение эффективности новых наноантисептиков, высокоактивных в отношении первичной («уличной») и госпитальной микрофлоры.

Следующим направлением нашей работы была разработка новых наноструктурных сорбентов, высокоактивных в биологических средах (раневого, плеврального и абдоминального экссудаты, нативная кровь, плазма крови и др.), и создание на их основе раневых покрытий с адсорбированными препаратами, разносторонне воздействующими на раневой процесс.

Мы надеемся, что результаты исследований, представленные в книге, окажутся полезными для более интенсивного и перспективного внедрения нанобиотехнологий в клиническую практику.

В заключение необходимо заметить, что данная работа, которую ни в коем случае нельзя считать завершённой, не могла быть осуществлена без огромных усилий многих специалистов разного профиля, без непосредственного творческого участия, доброжелательной методической помощи, полезных советов и высококвалифицированных консультаций многих специалистов — представителей смежных и несмежных наук. Среди них с глубокой благодарностью, прежде всего, необходимо отметить доктора биологических наук, профессора Л. Б. Пиотровского (Институт экспериментальной медицины РАМН), доктора биологических наук В. В. Егорову (Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН), доктора медицинских наук, профессора В. Н. Цыгана (Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова). Особую благодарность и признательность мы выражаем В. И. Герасимову (ООО «Научно-производственная фирма „Энергосберегающие технологии и углеродные материалы“», Санкт-Петербург) за безвозмездное обеспечение нашей исследовательской работы водорастворимыми формами фуллерена C₆₀.

Как заметил один из моих незабываемых учителей академик РАН Александр Михайлович Уголев, «когда врач начинает лечение больных, он независимо от его узких интересов становится биотехнологом; при этом биотехнологический подход очень труден, так как он требует использования языка и методов различных наук».

Мы приносим свои извинения за возможные ошибки, допущенные на этом пути, и готовы принять все полезные замечания читателей.

Профессор В. А. Попов

ЧАСТЬ I. РАНЕВОЙ ПРОЦЕСС

Глава 1 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА

Раневой процесс — это сложный комплекс биологических реакций в ответ на повреждение органов и тканей. В ходе него развиваются деструктивные и восстановительные изменения в тканях, образующих рану, и тканях, примыкающих к ней (соединительной, эпителиальной, нервной, мышечной). При этом важнейшая роль принадлежит клеткам крови и нарушениям микрокровообращения.

В общей динамике раневого процесса четко прослеживается три основных периода:

1-й период — сосудистых изменений, расплавления некротических масс и очищения от них раневого дефекта через воспаление;

2-й период — пролиферации соединительнотканых элементов и формирования грануляционной ткани, восполняющей рану;

3-й период — фиброзирование грануляционной ткани с образованием рубца и его эпителизацией.

В данном обзоре изложены современные представления о патогенезе воспаления как наиболее важном компоненте раневого процесса, об особенностях локального раневого процесса при таком тяжелом виде повреждения, как огнестрельные ранения, и основные направления патогенетически обоснованного местного лечения ран.

Воспаление — один из самых распространенных патологических процессов наряду с гипоксией и стрессом. Не вызывает сомнения защитная роль воспаления: без него оставались бы не распознанными опасные местные процессы, возникала бы генерализация инфекции, травмы заканчивались шоком, а тканевые дефекты не восстанавливались.

Любой повреждающий агент, который по силе и длительности превосходит адаптационные возможности ткани, может вызвать воспаление (например, длительная экспозиция в кипятке вызывает глубокий ожог, особенно у детей и лиц старческого возраста).

Проблема воспаления исключительно актуальна еще и потому, что свойственные ему закономерности сопровождают раневой процесс, особенно при тяжелой механической травме, наблюдающейся при автокатастрофах, на производстве, при стихийных бедствиях, при огнестрельных пулевых и минно-взрывных ранениях. Ведущим

моментом, определяющим степень разрушения тканей, является количество переданной телу кинетической энергии, которое, прежде всего, зависит от скорости ранящего снаряда:

$$E = \frac{mv^2}{2}.$$

Наиболее разрушительное действие происходит, когда скорость снаряда превышает 600 м/с, а данный показатель у отечественного АК-74, у винтовок США, ФРГ, Бельгии и Италии превышает 1000 м/с. Переход энергии снаряда в среду, характерную для человеческого тела, представляет собой гидродинамический процесс. Встреча ранящего снаряда с тканями — это не только «удар извне», но больше «удар изнутри». Внутритканевой или внутритропостной взрыв, феномен бокового удара — важнейшая отличительная особенность огнестрельных ранений, определяющая обширность повреждения тканей не только по ходу раневого канала, но и далеко за его пределами. В связи с этим особенностью огнестрельных ран покровных тканей человека является их глубина и сложность рельефа.

В патофизиологии воспаления все повреждающие (флогогенные) факторы принято делить на внешние (экзогенные) и внутренние (эндогенные).

Экзогенные факторы:

1. Некробактериальные изменения тканей и клеток под влиянием физико-химических факторов — механических и термических воздействий, лучевой энергии (рентгеновские, радиоактивные, ультрафиолетовые лучи).

2. Инвазия чужеродных микроорганизмов или антигенов, иммуногенов во внутреннюю среду. Развитие воспалительного процесса может быть следствием инфицирования организма не только патогенной микрофлорой, но и вирусами, простейшими, а также возникать на фоне активации условно патогенной микрофлоры при снижении специфических иммунологических механизмов защиты и резистентности организма. В развитии острого и хронического воспалительного процесса большую роль играет группа неклостридиальных анаэробных бактерий, которые не образуют спор и являются представителями нормальной аутофлоры человека. Частота выявления анаэробов при острых гнойных заболеваниях колеблется от 40 до 95 % в зависимости от локализации и характера патологического процесса. Существенная роль в этиологии хирургических инфекций отводится облигатным неспорообразующим анаэробным бактериям. В ряде случаев этиологическими факторами инфекционного воспалительного процесса могут быть возбудители, вызываю-

щие развитие особых видов раневой инфекции — клостридиальной (газовая гангрена), неклостридиальной анаэробной и гнилостной инфекции, сибирской язвы, столбняка, рожистого воспаления, актиномикоза, дифтерии, туберкулеза, сифилиса. Указанные возбудители резко изменяют течение воспалительного (раневого) процесса, придают специфику местным и общим проявлениям воспаления.

Эндогенные факторы:

1. Малигнизация собственных клеток организма и реакция на опухоль.

2. Потеря иммунологической толерантности по отношению к клеткам собственного организма.

Воспаление — это системная защитная реакция, преследующая главную биологическую цель — уничтожение и элиминацию всего, что организм считает чужеродным. При достижении этой цели организм, прежде всего, решает следующие промежуточные задачи: локализовать зону воспаления — очаг инфекции, зону некробиотических изменений тканей, клон злокачественных клеток и предотвратить тем самым развитие системной аутоиммунной реакции.

Под чужеродными следует понимать не только инородные частицы или микроорганизмы, попавшие во внутреннюю среду, но и свои некробиотически измененные и переродившиеся клетки, представляющие собой «транзиторный орган внутренней секреции», функционирование которого имеет исключительно патогенное значение. Подвергшиеся цитолизу клетки приобретают свойство антигенной стимуляции системы иммунитета. Изменения наружной клеточной мембраны некробиотически измененных клеток приводят к активации на них системы комплемента по альтернативному пути. Активация системы комплемента вызывает воспаление. Совокупность клеточных, биохимических, физиологических и морфологических процессов, последовательно развивающихся в ране, называется раневым процессом (Зайчик А. Ш., 2005; Литвицкий П. Ф., 2007). С точки зрения общей патологии раневой процесс представляет собой частный вариант воспаления, которое определено как типовой патологический процесс, развивающийся в васкуляризованных органах и тканях в ответ на любое местное повреждение и проявляющийся в виде поэтапных изменений микроциркуляторного русла, крови и стромы органа или ткани, направленных на локализацию, разведение, изоляцию и устранение агента, вызвавшего повреждение, и на восстановление поврежденной ткани (Шанин В. Ю., 1998). В ходе восстановления происходит регенерация или замещение утраченных паренхиматозных элементов органа и/или фиброплазия — замещение дефекта соединительной рубцовой тканью.

Так как раневой процесс является воспалением, то в своем течении он должен проходить стадии альтерации, экссудации и пролиферации. Однако клинически оказалось удобнее выделять следующие его стадии (Шанин В. Ю., 1998):

- а) фаза воспаления, включающая период сосудистых изменений и очищения раны;
- б) фаза регенерации, в течение которой происходит образование и созревание грануляционной ткани;
- в) фаза реорганизации рубца и эпителизации.

Фаза воспаления начинается с момента ранения и длится около 3—4 суток. Совокупность изменений в месте повреждения в период данной фазы характеризуется двумя основными, тесно связанными между собой процессами — альтерацией и экссудацией.

Изменения обмена веществ, физико-химических свойств, структуры, функции клеток и тканей, возникающие в момент повреждения (ранения), называются первичной альтерацией. Повреждение тканей приводит к активации клеток и высвобождению медиаторов воспаления, взаимодействие которых между собой обуславливает развитие местной и системной острой воспалительной реакции.

Медиаторы воспаления имеют как вне-, так и внутриклеточное происхождение и характеризуются определенными функциями (табл. 1).

Помимо медиаторов воспаления существуют биологически активные вещества, предупреждающие их избыточное накопление и действие. Так, относящиеся к таким веществам ферменты — гистаминаза, карбоксипептидаза, эстераза — разрушают соответственно гистамин, кинины, фракции комплемента. Ингибиторы протеолиза ослабляют действие трипсина, глюкокортикоиды снижают выраженность сосудистых реакций и стабилизируют мембраны сосудов.

Обмен веществ в очаге воспаления характеризуется преобладанием реакций катаболизма (Литвицкий П. Ф., 2007; Попов В. А., 2003). Происходит перестройка всех видов обмена веществ — углеводного, белкового, жирового и водно-солевого. Активируется гликогенолиз и гликолиз, нарушается образование АТФ, гликолиз переходит на анаэробный путь, вследствие чего происходит накопление избытка лактата и пирувата. Усиление липолиза приводит к чрезмерному образованию свободных высших жирных кислот и кетокилот. В результате указанных изменений развивается метаболический ацидоз. Нарушение баланса между вне- и внутриклеточными ионами значительно увеличивает осмотическое давление внутри клеток и их органелл, что сопровождается перерастяжением и разрывом мембран. Указанные изменения позволили определить состояние метаболизма при воспалении термином «пожар обмена».

Таблица 1

Основные медиаторы воспаления (Литвицкий П. Ф., 2007)

Название	Источник	Эффект
<i>Клеточные медиаторы</i>		
Гистамин	Тучные клетки, базофилы	Является вазодилататором в системе микроциркуляции и констриктором крупных сосудов, расширяет артериолы и венулы, повышает проницаемость капилляров, стимулирует хемотаксис и фагоцитарную активность нейтрофилов, митогенез лимфоцитов
Серотонин	Тромбоциты, тучные клетки	Усиливает действие гистамина, обладает констрикторным действием на крупные сосуды и вазодилаторным — на мелкие, увеличивает сосудистую проницаемость
Субстанция Р	Окончание афферентных нейронов	Высвобождается в ответ на раздражение ноцицепторов. Вызывает сокращение гладкомышечных клеток, вазодилатацию и секрецию гистамина тучными клетками и базофилами
Цитокины: интерлейкины (ИЛ) 1–4, 6, 8	Моноциты, лимфоциты	Регулируют взаимодействия между лейкоцитами и другими клетками, обуславливая хемотаксис, фагоцитоз, адгезию, пролиферацию и дифференцировку различных клеток
фактор некроза опухоли	Макрофаги	Стимулируют высвобождение ИЛ, лейкотриенов, тромбоксана А ₂ , простагландинов
интерфероны	Лейкоциты	Стимулируют фагоцитоз, обуславливают цитотоксическую активность лейкоцитов
Гепарин	Тучные клетки, базофилы	Предупреждают тромбоз в микрососудах, активируют организменный резерв фагоцитов, комплемента, других клеточных и молекулярных эффекторов воспаления
Эйкозаноиды: лейкотриены (В4, С4, D4, Е4)	Тучные клетки, базофилы, эозинофилы	Стимулируют хемотаксис, адгезию, агрегацию, дегрануляцию нейтрофилов, эозинофилов, высвобождение простаглиндинов (С4, D4, Е4), синтез тромбоксана А ₂ (В4), экспрессию рецепторов С3b, повышают проницаемость сосудов

Таблица 1 (продолжение)

Название	Источник	Эффект
простагландины E, F, D	Большинство клеток в зоне воспаления	В зоне повреждения вызывают вазодилатацию, усиливают эффект серотонина, брадикинина, гистамина, положительный хемотаксический эффект к поли- и мононуклеарам, возбуждают ноцицепторы, влияют на образование цитокинов (E2) — тормозят продукцию ИЛ-1 моноцитами, десенсибилизируют тимоциты к ИЛ-1, угнетают бласттрансформацию Т- и В-лимфоцитов, стимулируют высвобождение фактора некроза опухоли, на стадии пролиферации усиливают синтез коллагена
тромбоксан A ₂	Эндотелиоциты	Вызывают спазм и тромбоз микрососудов с биологической целью изоляции очага воспаления от внутренней среды
Фактор активации тромбоцитов Липероксиды	Эндотелиоциты	Вызывают вазоконстрикцию
АДФ	Большинство клеток в зоне воспаления	Дестабилизируют мембраны лизосом, способствуют высвобождению ферментов из них, определяя эффективность заключительного этапа фагоцитоза
Оксид азота	Эндотелиоциты	Стимулирует адгезию, агрегацию и агглютинацию форменных элементов крови, вызывая тромбообразование, формируют сладж, нарушения кровотока и лимфотока в сосудах микроциркуляторного русла
	<i>Плазменные медиаторы</i>	
Брадикинин	—	Вызывает вазодилатацию
Калликреин	—	Усиливает сосудистую проницаемость, обуславливает чувство боли, оказывает гипотензивное действие
Медиаторы системы гемостаза	—	Вызывает хемотаксис лейкоцитов, активацию фактора Хагемана Факторы свертывающей и противосвертывающей системы: первично активируемый фактор Хагемана вызывает свертывание крови, повышает проницаемость стенок сосудов, усиливает миграцию нейтрофилов и агрегацию тромбоцитов

**РАНЕВОЙ ПРОЦЕСС:
НАНОБИОТЕХНОЛОГИИ ОПТИМИЗАЦИИ**

*Под редакцией доктора медицинских наук,
профессора В. А. Попова*

Редактор *Пугачева Н. Г.*
Корректор *Терентьева А. Н.*

Дизайн и компьютерная верстка *Илюхиной И. Ю.*

Подписано в печать 20.11.2012. Формат 60 × 88¹/₁₆.
Печ. л. 12,5 + 0,25 печ. л. цв. вкл. Тираж 500 экз. Заказ №

ООО «Издательство „СпецЛит“».
190005, Санкт-Петербург, Измайловский пр., 29,
тел./факс: (812) 251-66-54, 251-16-94,
<http://www.speclit.spb.ru>

Отпечатано в типографии «L-PRINT»,
192007, Санкт-Петербург,
Лиговский пр., 201, лит. А, пом. 3Н

ISBN 978-5-299-00509-7



9 785299 005097